FICHA TÉCNICA

CARDIOLITE®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARDIOLITE®
Equipo reactivo para la Preparación del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc) para uso diagnóstico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Tetrakis (2-metoxi isobutil isonitrilo) tetrafluoroborato de cobre (I)	1,0 mg
Cloruro de Estaño (II) dihidrato.....	0,075 mg
Hidrocloruro de Cisteina monohidrato.....	1,0 mg

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo reactivo para la preparación radiofarmacéutica.
Polvo para inyección intravenosa tras su reconstitución y marcaje con disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio de acuerdo con las instrucciones (marcado con ^{99m}Tc).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria.
Diagnóstico y localización del infarto miocárdico.
Evaluación de la función ventricular global o por regiones*
(* Primer paso para la determinación de la fracción de eyección y/o de la motilidad regional de la pared).
Diagnóstico de malignidad en pacientes en los que se sospeche cáncer de mama.
Diagnóstico en el estudio de pacientes con hiperparatiroidismo recurrente o persistente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para adultos (70 kg) están recomendados los siguientes intervalos de dosis:
-Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria y del infarto miocárdico:
185 - 740 MBq (5 - 20 mCi) i.v.
Para el diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria, son necesarias dos inyecciones para el protocolo de un día, así como para el protocolo de dos días.
-Evaluación de la función ventricular global:
740 - 925 MBq (20 - 25 mCi) i.v. como una inyección en bolo
-Para imagen de mama:
740-925 MBq (20-25 mCi), inyectados en bolo
-Para imagen de paratiroides:
185 - 740 MBq (5 - 20 mCi), inyectados en bolo
(La dosis utilizada en cada caso deberá ser la mínima posible para obtener los resultados deseados)

Forma de administración

Imágenes cardíacas.

Para el diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria, son necesarias dos inyecciones (en reposo y en ejercicio) a fin de diferenciar entre las formas transitoria y persistente de la reducción de la captación miocárdica. No debe excederse de una dosis

máxima de 925 MBq para las dos inyecciones, que deberán ser administradas con un intervalo mínimo de 6 horas.

El examen puede ser realizado como un "protocolo de un día" o como "protocolo de dos días".
Para el diagnóstico del infarto miocárdico, es suficiente una inyección en reposo. Si es posible, el paciente no debe comer nada al menos las 4 horas previas a la administración. El paciente debe tomar una comida ligera grasa ó 1-2 vasos de leche después de la inyección y antes de efectuar la imagen. Con ello se acelerará el aclaramiento hepatobiliar de Sestamibi de Tecnecio (^{99m} Tc), resultando una menor actividad a nivel hepático en la imagen.
Lo más adecuado es que la obtención de imágenes se realice 1-2 horas después de la inyección en reposo o después de la inyección tras el ejercicio, dado que la actividad de fondo se reduce claramente durante este período mientras que se mantiene en un buen nivel en el corazón. También son posibles exámenes en tiempos posteriores (hasta 6 horas), debido a la falta de redistribución del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc).
Para el estudio de la perfusión coronaria y del infarto de miocardio pueden obtenerse imágenes utilizando tanto la técnica planar como la tomográfica. Ambas pueden ser sincronizadas con Electrocardiograma.
Técnica Planar:
Deben tomarse imágenes durante unos 5-10 minutos desde la vista anterior, ángulo anterior izquierdo (LAO 45º, LAO 70º) y vista lateral izquierda.
Técnica Tomográfica:
Deben tomarse imágenes durante aproximadamente 20-40 segundos en cada una de las proyecciones, dependiendo de la dosis inyectada.
Para la evaluación de la función ventricular global o por regiones, pueden utilizarse las técnicas de primer paso standards. Los datos deben ser adquiridos utilizando una gammacámara de alta velocidad de contaje con la ayuda de ordenador. Para la evaluación de la motilidad regional de la pared pueden utilizarse protocolos de imagen sincronizados de pool sanguíneo, sin embargo pueden ser evaluados sólo visualmente.
Imágenes de mama.
La imagen de mama se inicia de forma óptima entre los 5 y 10 minutos tras la inyección, con el paciente en posición decúbito prono y con la mama libremente colgando. A los 10 minutos de la administración, se debe obtener una imagen lateral de la mama sospechosa de contener el cáncer, con la superficie de la cámara tan cerca de la mama como sea necesario. El paciente debe entonces colocarse de nuevo para que la mama contralateral quede colgante, y debe obtenerse una imagen lateral de la misma. Después se puede obtener una imagen supina anterior con los brazos del paciente detrás de su cabeza.
Imagen de paratiroides.
La imagen de paratiroides depende si se utiliza la técnica de sustracción o de “wash-out”. Para la técnica de sustracción, se pueden utilizar los isótopos ^{123}I o ^{99m}Tc. Cuando se utiliza ^{123}I, se administra de forma oral de 11 a 22 MBq de ^{123}I, 4 horas antes de la inyección de 185 a 370 MBq de Sestamibi ^{99m}Tc obteniéndose inmediatamente las imágenes de ^{123}I de cuello y tórax.
Cuando se utiliza ^{99m}Tc, se inyectan de 37 a 148 MBq de Pertecnetato de sodio (^{99m}Tc), 30 minutos antes de la inyección de 185 a 370 MBq de Sestamibi ^{99m}Tc, obteniéndose inmediatamente las imágenes de ^{99m}Tc de cuello y tórax.
Si se utiliza la técnica de doble fase o “wash-out”, se inyectan de 370 a 740 MBq de Sestamibi ^{99m}Tc, obteniéndose las primeras imágenes de cuello y tórax 10 minutos más tarde. Después de un periodo de “wash-out” de 1 a 2 horas, se vuelven a tomar imágenes de cuello y tórax.

4.3 Contraindicaciones

CARDIOLITE® está contraindicado durante el embarazo (Véase 4.6 embarazo y lactancia).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El contenido del vial es, únicamente, para la preparación del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc), y no para administrar directamente al paciente sin llevar a cabo antes el procedimiento de preparación.

El Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc), al igual que otros fármacos radiactivos, debe ser manejado con precaución y tomando las medidas de seguridad adecuadas para minimizar la exposición a la radiación del personal clínico y de los pacientes.

La administración de productos radiofármacos origina riesgos a otras personas como resultado de la radiación externa o contaminación causada por salpicaduras de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben tomarse precauciones de protección frente a las radiaciones.

Este radiofármaco solamente puede ser recibido, utilizado y administrado por personas autorizadas. Su recepción, almacenamiento, transporte y eliminación están sujetos a la legislación nacional vigente para este tipo de productos.

Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados de manera que se satisfagan los requisitos de seguridad tanto radiológica como farmacéutica. Se deben tomar las precauciones de esterilidad adecuadas de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación.

Para reducir la radiación de la vejiga, son necesarias una hidratación adecuada y una diuresis frecuente.

La exposición a la radiación ionizante puede incrementarse en caso de insuficiencia renal. Este hecho debe tenerse en cuenta para calcular la cantidad que se va a administrar.

Empleo en pediatría: No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen.

4.6 Embarazo y lactancia

Cuando sea necesario administrar especialidades farmacéuticas radiactivas a mujeres en edad reproductora, éstas deberán ser interrogadas acerca de un posible embarazo. Si una mujer comunica una falta en la menstruación deberá asumirse que está embarazada hasta que se demuestre lo contrario. En caso de duda, es importante que la exposición a la radiación sea la mínima que permita alcanzar la información clínica deseada. Deberán considerarse técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes.

La dosis absorbida por el útero a partir de una inyección en reposo de 740 MBq sería de 5,8 mGy. Una dosis de radiación por encima de 0,5 mGy (equivalente aproximadamente a la exposición a la radiación de fondo anual), podría dar como resultado un potencial riesgo para el feto. Por lo tanto está contraindicado en mujeres embarazadas.

Antes de administrar un producto farmacéutico radiactivo a una madre en periodo de lactancia, deberá tenerse en consideración si dicho estudio puede retrasarse razonablemente hasta que la madre haya dejado la lactancia, y si se ha hecho la elección más apropiada del producto radiofarmacéutico, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si se considera que la administración es necesaria, deberá interrumpirse la lactancia durante 24 horas, eliminándose las tomas correspondientes. La lactancia puede reiniciarse cuando el nivel en la leche no suponga una dosis de radiación para el niño mayor de 1 mSv.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son muy raras (< 1/10.000). Dichas reacciones adversas son las siguientes:

Sistema Inmune:
Reacciones anafilácticas (algunas veces con desenlace mortal)
Sistema Nervioso:
Convulsiones, fatiga, mareos y dolor de cabeza transitorio
Sistema cardiovascular:
Síncope, hipotensión
Sistema Respiratorio:
Disnea
Sistema Gastrointestinal:
Náuseas, vómitos, dispepsia, sequedad de boca, sabor métalico y amargo
Piel:
Enrojecimiento, erupción sin picor, edema (incluyendo edema de laringe y angioedema), prurito, y urticaria (también erupción maculopapular)
General y en el lugar de la administración:
Fiebre e inflamación en el lugar de la inyección

En cada paciente, la exposición a las radiaciones ionizantes deben estar justificadas en base al probable beneficio. La actividad administrada debe ser tal que la dosis de radiación resultante sea tan baja como razonablemente pueda alcanzarse teniendo en cuenta la necesidad de obtener el diagnóstico o resultado terapéutico buscado.
La exposición a radiaciones ionizantes se relaciona con la inducción de cáncer y con un cierto potencial para el desarrollo de defectos hereditarios. En el caso de estudios de diagnóstico con procedimientos de medicina nuclear, la evidencia actual sugiere que estos efectos adversos se producirán con una frecuencia baja debido a que se utilizan dosis de radiación bajas.
En la mayoría de los estudios diagnósticos que utilizan procedimientos de medicina nuclear, la dosis de radiación proporcionada es inferior a 20 mSv (DEE). En algunas circunstancias clínicas podría estar justificado el empleo de dosis más elevadas.

4.9 Sobredosificación

Tras una sobredosis de radiactividad debe iniciarse una micción y defecación frecuentes a fin de minimizar la exposición a la radiación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

No se esperan efectos farmacodinámicos tras la administración de CARDIOLITE®.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Tras la preparación con la disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, E.P., se forma el siguiente complejo [Sestamibi de Tecnecio(^{99m}Tc)]:
$^{99m}Tc(MIBI)_6^+$ Donde: MIBI = 2 metoxiisobutilisonitrilo
Como el Cloruro de Talio (^{201}Tl), este complejo catiónico se acumula en el tejido miocárdico viable de forma proporcional a la circulación. Las imágenes gammagráficas que se obtienen tras la inyección i.v. del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc) en animales y en el hombre son comparables con las obtenidas con el Cloruro de Talio (^{201}Tl). Esta correlación se aplica tanto en tejido cardíaco normal como en el tejido infartado e isquémico.
El Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc) se distribuye rápidamente de la sangre a los tejidos; a los 5 minutos de la inyección solo un 8% de la dosis inyectada se encuentra aún en la circulación.

Los experimentos en animales han demostrado que esta absorción no depende de la capacidad funcional de la bomba de sodio-potasio.

Eliminación

La ruta metabólica principal para el aclaramiento del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc) es el sistema hepatobiliar. La actividad de la vesícula biliar aparece en el intestino una hora después de la inyección. Aproximadamente un veintisiete por ciento de la dosis inyectada es eliminada por vía renal a las 24 horas y aproximadamente el treinta y tres por ciento de la dosis inyectada es eliminada en heces en 48 horas. A los cinco minutos de la inyección un 8% de la dosis inyectada permanece aún en la circulación.

Vida media

La T 1/2 miocárdica biológica es de aproximadamente siete horas en reposo y ejercicio. La T 1/2 efectiva (que incluye las vidas medias biológica y física) es de aproximadamente tres horas.

Captación miocárdica

La captación miocárdica, que depende del flujo coronario, es un 1,5% de la dosis inyectada durante el ejercicio y un 1,2% de la dosis inyectada en reposo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad intravenosa aguda, realizados en ratones, ratas y perros, la dosis más baja del producto reconstituido que produjo alguna muerte fue 7 mg/Kg [expresado como contenido en $Cu(MIBI)_4BF_4$] en ratas hembras. Esto corresponde a 500 veces la dosis humana máxima (MHD) de 0,014 mg/Kg para adultos de aproximadamente 70 Kg.

No hubo ratas ni perros que mostraran efectos relacionados con el tratamiento de CARDIOLITE® con dosis de 0,42 mg/Kg (30 veces MHD) y 0,07 mg/Kg (5 veces MHD) respectivamente, durante 28 días. No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción. $Cu(MIBI)_4BF_4$ no mostró genotoxicidad en el test de Ames, CHO/HPRT y tests de intercambio de cromátidas hermanas. A concentraciones citotóxicas, se observó un aumento de los errores cromosómicos en el ensayo de linfocitos humanos in vitro. No se observó genotoxicidad en ratones in vivo, test del micronúcleo con dosis de 9 mg/Kg. No se han realizado estudios del potencial carcinogénico de CARDIOLITE®.

Los primeros síntomas de toxicidad se manifestaron inicialmente con una dosis diaria 150 veces la dosis normal durante 28 días.

La administración extravascular en experimentos con animales produjo una inflamación aguda con edema y hemorragia en el punto de administración.

5.4 Dosimetría de la radiación:

En la tabla siguiente se muestra la dosis media de radiación para un paciente adulto (70 kg) después de una inyección intravenosa de Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc).
Los datos han sido tomados de la publicación ICRP nº 62 (Volumen 22 nº 3 , 1993): "Radiological Protection in Biomedical Research".

Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) en adultos

Órgano	En reposo	En ejercicio
Páncreas	7,7E-03	6,9E-03
Útero	7,8E-03	7,2E-03
Cápsulas suprarrenales	7,5E-03	6,6E-03
Pared de la vejiga	1,1E-02	9,8E-03
Mama	3,8E-03	3,4E-03
Superficies óseas	8,2E-03	7,8E-03
Pared de la vesícula biliar	3,9E-02	3,3E-02
Corazón	6,3E-03	7,2E-03
Cerebro	5,2E-03	4,4E-03
Piel	3,1E-03	2,9E-03
Hígado	1,1E-02	9,2E-03
Pulmones	4,6E-03	4,4E-03
Tracto gastrointestinal		
Estómago	6,5E-03	5,9E-03
Intestino delgado	1,5E-02	1,2E-02
Intestino grueso superior	2,7E-02	2,2E-02
Intestino grueso inferior	1,9E-02	1,6E-02
Bazo	6,5E-03	5,8E-03
Riñones	3,6E-02	2,6E-02
Ovarios	9,1E-03	8,1E-03
Médula roja	5,5E-03	5,0E-03
Tiroides	5,3E-03	4,4E-03
Esófago	4,1E-03	4,0E-03
Glándulas salivares	1,4E-02	9,2E-03
Músculo	2,9E-03	3,2E-03
Testículos	3,8E-03	3,7E-03
Timo	4,1E-03	4,0E-03
Otros órganos	3,1E-03	3,3E-03
Dosis Equivalente Efectiva (mSv/MBq)	8,5E-03	7,5E-03

La Dosis Equivalente Efectiva que resulta tras la administración de una cantidad de 925 MBq a un adulto es de 7,9 mSv en reposo y 6,9 mSv en ejercicio.
El cálculo de la dosis de radiación a los diferentes órganos esta basado en un intervalo vacío de 3,5 horas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio (E.P.) y manitol (E.P.).

6.2 Incompatibilidades

La reacción de marcado con tecnecio radiactivo depende de la presencia de iones estannosos (II). Por tanto, sólo puede utilizarse para el marcado disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio que esté libre de oxidantes.

Las preparaciones de ^{99m}Tc no deben mezclarse con otros fármacos o componentes, a fin de no alterar la estabilidad del complejo de ^{99m}Tc.

6.3 Periodo de validez

Caducidad del equipo antes de su preparación: 24 meses

Caducidad del equipo después de la reconstitución con disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio: 10 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes y después de la preparación, el fármaco no debe conservarse a temperaturas superiores a 25ºC y debe protegerse de la luz.

El contenido del vial no es radiactivo. Sin embargo, tras el marcado con la disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio el contenido es radiactivo y deben cumplirse las normas de protección y seguridad actualmente en vigor.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I borosilicatado (E.P.), de 5 ml sellados con un tapón de goma.

CARDIOLITE® se presenta en envases con 2 (dos) y 5 (cinco) viales.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Instrucciones para la Preparación del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc)

Con el equipo reactivo de CARDIOLITE ® se prepara asépticamente el Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc) de la forma siguiente:

1. Durante el procedimiento de preparación deben utilizarse guantes impermeables. Retirar el disco de plástico del vial del equipo reactivo de CARDIOLITE® y frotar la parte superior del cierre del vial con alcohol para desinfectar la superficie

A Procedimiento de Hervido:

i) Introducir el vial en un blindaje anti-radiación adecuado, que debe ser etiquetado o rotulado de forma apropiada con la fecha, hora de preparación, volumen y actividad.

ii) Utilizando una jeringa estéril protegida, tomar asépticamente disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, libre de aditivos, estéril y no pirogénico (máx. 11,1 GBq – 300 mCi) en aproximadamente de 1-3 ml.

iii) Añadir asépticamente la disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio al vial en el blindaje de plomo. Sin retirar la aguja, eliminar un volumen igual del espacio de cabecera para mantener la presión atmosférica dentro del vial.

iv) Agitar vigorosamente, mediante 5-10 movimientos rápidos de arriba abajo.

v) Retirar el vial del blindaje de plomo e introducirlo boca arriba en un blindaje apropiado y contenido en un baño María hirviendo durante 10 minutos. El baño debe estar protegido. El tiempo empieza tan pronto como el agua empieza a hervir de nuevo.

Nota: Durante el calentamiento el vial debe estar en posición vertical. Utilizar un baño María en que el tapón esté por encima del nivel del agua.

vi) Sacar el vial protegido del baño María y dejarlo enfriar durante quince minutos.

B Procedimiento del Ciclador Térmico (Recon-o-StatTM):

i) Introducir el vial en el blindaje antirradiación del ciclador térmico.

ii) Utilizando una jeringa estéril protegida, tomar asépticamente Inyección de disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, libre de aditivos, estéril y no pirogénico (max. 11,1 GBq – 300 mCi) en aproximadamente de 1-3 ml.

iii) Añadir asépticamente la Inyección de disolución inyectable de Pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio al vial en el blindaje de plomo. Sin retirar la aguja, eliminar un volumen igual del espacio de cabecera para mantener la presión atmosférica dentro del vial.

iv) Agitar con fuerza, con unos de 5 a 10 movimientos rápidos de arriba a abajo.

v) Colocar el blindaje sobre el soporte de las muestras. Mientras se aprieta con suavidad hacia abajo, dar al blindaje un cuarto de vuelta para asegurarse que hay un cierre ajustado entre el blindaje y el soporte de las muestras.

vi) Apretar el botón de inicio para comenzar el programa (el ciclador térmico calienta y enfría automáticamente el vial y su contenido). Para detalles adicionales ver el Manual de Instrucciones del Recon-o-Stat.

2. Antes de administrar, inspeccionar visualmente la ausencia de partículas y de decoloración

3. Extraer asépticamente el material utilizando una jeringa estéril protegida. Utilizar en las diez (10) horas siguientes a su preparación.

4. La pureza radioquímica debe ser comprobada antes de administrarlo a los pacientes de acuerdo con el siguiente procedimiento:
Nota: Siempre que se calientan viales que contienen material radiactivo existe la posibilidad de agrietamiento y contaminación significativa.

Método Radio-TLC para la Determinación Cuantitativa del Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc)

1. Material
   - 1.1 Placas de óxido de aluminio Baker-Flex, # 1B-F, pre-cortadas a 2,5 x 7,5 cm
   - 1.2 Etanol absoluto como solvente de desarrollo
   - 1.3 Instrumento apropiado para la determinación de la radiactividad con sensibilidad entre el rango de 0,74 - 11,12 GBq (20 - 300 mCi)
   - 1.4 Jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 22-26
   - 1.5 Tanque de desarrollo pequeño con tapa, (es suficiente un vaso de precipitados de 100 ml con film elástico)

2. Procedimiento
   - 2.1 Verter suficiente etanol en el tanque de desarrollo (vaso de precipitados) para tener una profundidad de 3-4 mm de solvente. Tapar el tanque (vaso de precipitados) con film elástico y dejarlo equilibrar durante aproximadamente 10 minutos.
   - 2.2 Aplicar 1 gota de etanol, utilizando la jeringa de 1 ml con la aguja de calibre 22-26, sobre la placa de TLC de Oxido de Aluminio a 1,5 cm del borde inferior. **No dejar que se seque la mancha.**
   - 2.3 Aplicar 1 gota adyacente de la solución preparada para inyección [Sestamibi de Tecnecio (^{99m}Tc)] en la parte superior de la gota de etanol. Secar la mancha. **¡ No calentar!.**
   - 2.4 Desarrollar la placa hasta una distancia de 5,0 cm desde la mancha.
   - 2.5 Cortar la tira a 4,0 cm desde el borde inferior, y valorar cada pedazo en el calibrador de dosis.

2.6 Calcular el % de pureza Radioquímica como:
% Sestamibi ^{99m}Tc = [(Actividad en la porción superior) / (Actividad en ambas porciones)] x 100

2.7 La pureza radioquímica debe ser ≥ 90%; de otra forma debe desecharse la preparación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma Belgium, S.A.
Rue de la Fusée, 100
B-1130 Bruselas (Bélgica)

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 61.239

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

21 Marzo 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

Junio 2002

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios